



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms am Beispiel von metachronen Lebermetastasen

Siebenhüner, Alexander ; Winder, T ; Petrowsky, Henrik ; Clavien, Pierre-Alain ; Pestalozzi, Bernhard
C

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001882>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-120137>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Siebenhüner, Alexander; Winder, T; Petrowsky, Henrik; Clavien, Pierre-Alain; Pestalozzi, Bernhard C
(2015). Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms am Beispiel von metachronen Lebermetas-
tasen. CME, 104(2):67-79.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001882>

CME

Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms am Beispiel von metachronen Lebermetastasen

Das kolorektale Karzinom (CRC) ist die dritthäufigste Krebserkrankung beim Mann und die zweithäufigste Krebserkrankung bei der Frau. Im Jahr 2012 erkrankten 746 000 Männer (10% der Krebserkrankungen) und 614 000 Frauen (9,2% der Krebserkrankungen) weltweit. Die Mortalitätsrate lag bei knapp 8% bei beiden Geschlechtern, wobei in den Entwicklungsländern ein deutlich höherer Anteil verzeichnet wurde (bis zu 52% in Süd-Zentral-Asien) [1].

Anhand der Daten des schweizerischen Krebsregisters wird geschätzt, dass jährlich 5000 Menschen in der Schweiz an einem CRC erkranken und ungefähr 1600 Todesfälle jährlich auftreten (Abb. 1) [2]. Die Erkrankung tritt ab dem 50. Lebensjahr mit exponentiellem Anstieg häufiger auf.

Die Fünfjahresüberlebensrate (5-JÜR) beträgt ungefähr 90% im Stadium I und 75%, 45% und 7% für die UICC(Union internationale contre le cancer)-Stadien II, III und IV. Bei Diagnosestellung liegen lediglich 40% der CRC im Stadium I-II und mit den genannten Zahlen ist die Prognose beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom als schlecht zu werten [3]. Gepoolte Daten aus sechs Krebsregistern der Schweiz hinsichtlich des relativen Überlebens von ein, fünf und zehn Jahren für Patienten mit der Diagnose CRC zwischen 1980 und 2009 sind in den Abbildungen 2 und 3 dargelegt. In der Abbildung 2 ist ersichtlich, dass die Prognose des CRC sich im vergangenen Jahrzehnt fassbar verbessert hat. Aus der Abbildung 3 geht hervor, dass jüngere Patienten eine bessere Prognose haben als ältere Patienten mit gleichen Stadien. Dies gilt für alle gepoolten Daten der einzelnen Kohorten ausser den jüngsten Patienten (Alter 15–44), die eine schlechtere Prognose haben als jene im Alter von 45–54 Jahren.

Seit dem 1. Juli 2013 ist die Kostenübernahme einer Screening-Untersuchung der Kolonkarzinomfrüherkennung für 50- bis 69-jährige Personen im Leistungskatalog der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) geregelt [4]. Ein systematisches Screening für das Kolonkarzinom ist in der Schweiz bislang allerdings nicht umgesetzt. Hier ist weitere Aufklärungsarbeit vonnöten.

Zwei Drittel der Patienten weisen extrahepatische Metastasen im Stadium IV auf, jedoch haben speziell die Lebermetastasen einen prognostisch ungünstigen Verlauf.

Mit modifizierten Therapiemöglichkeiten konnte in den letzten Jahren die Gesamtprognose bei den fortgeschrittenen Tumorstadien insbesondere bei synchronen und metachronen potenziell resektablen Lebermetastasen eines CRC reduziert werden [5]. Diese Fortschritte dürften auch durch bessere systemische Therapien wie auch durch bessere lokale Therapien bedingt sein.

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

ALPPS	Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy
CASH	Chemotherapie-assoziierte Lebersteatosis
CRC	Kolorektales Karzinom (colorectal carcinoma)
mCRC	Metastasiertes kolorektales Karzinom
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FNP	Feinnadelpunktion
FOLFIRI	5-FU, Kalziumfolinat, Irinotecan
FOLFOX	5-FU, Kalziumfolinat, Oxaliplatin
FUO	Fieber unklaren Ursprungs (fever of unknown origin)
HJR	Hepato-jugulärer Reflux
5-JÜR	Fünfjahresüberlebensrate
KM-MRI	Contrast enhanced magnetic resonance imaging
NCCN	National comprehensive cancer network
NICER	National Institute for Cancer Epidemiology and Registration
PET-CT	Positronen Elektronen Tomographie Computertomographie
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
SIRT	Selektive interne Radiotherapie (auch Radioembolisation)
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	Vascular endothelial growth factor
XelOx	Xeloda (Capecitabine) kombiniert mit Eloxatin (Oxaliplatin)

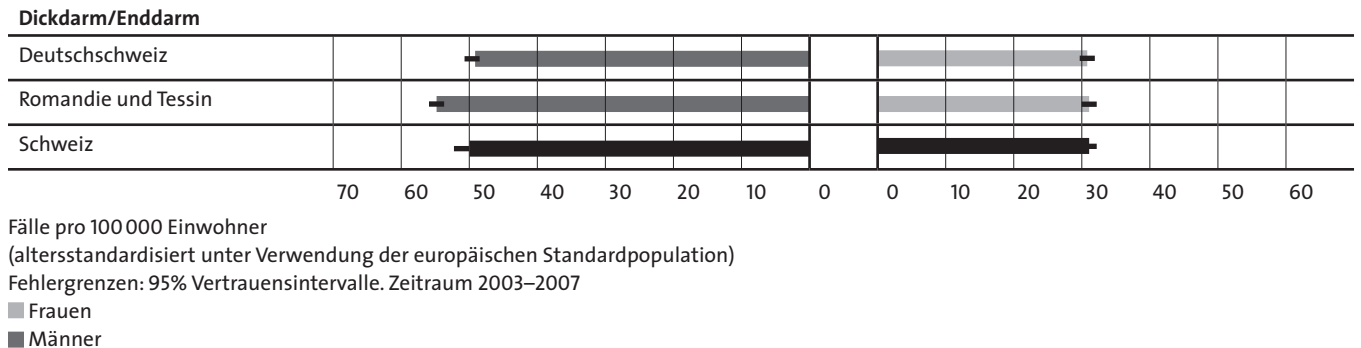


Abb. 1: Inzidenz Neuerkrankungen von Darmkrebs in der Schweiz (adaptiert nach [2]).

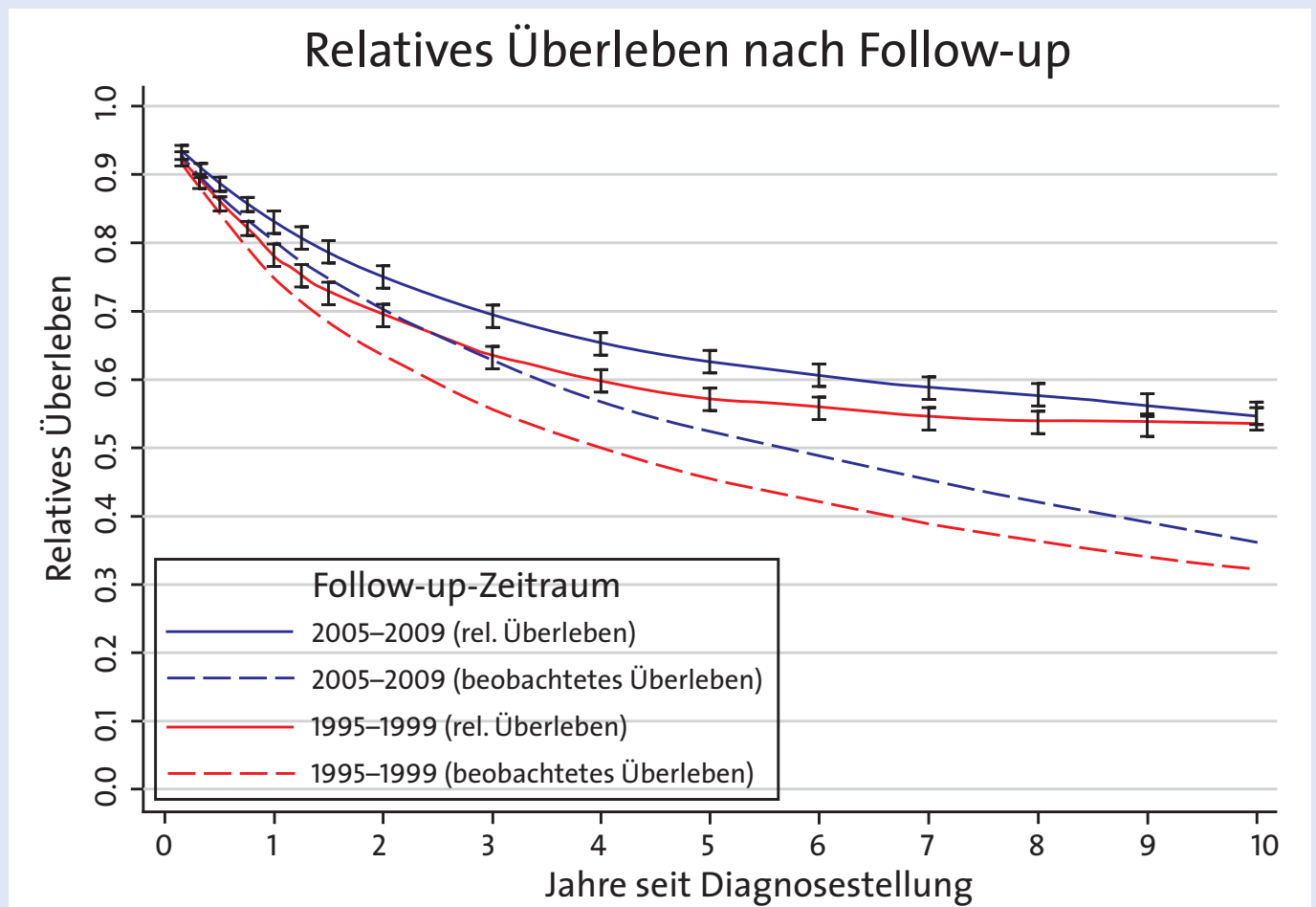


Abb. 2: Kolorektales Karzinom, kumulative Beobachtung und relatives Überleben mit 95% CI Intervall in zwei separaten Zeitperioden. Gepoolte Daten aus sechs Tumorregistern Basel (BS/BL), Fribourg (FR), Genf (GE), Tessin (TI), Wallis (VS) und Zürich (ZH) (adaptiert nach [24]).

Die verfügbaren lokalen Therapien für ein hepatisch metastasiertes CRC beinhalten die Chirurgie, lokale Tumorablation (insbesondere Radiofrequenzablation und Mikrowellenablation) als auch eine lokale intraarterielle Chemotherapie, eine Chemoembolisation oder eine selektive interne Radiotherapie (SIRT). Die meisten Daten für einen Benefit gibt es für die

Chirurgie. Nach Resektion von Lebermetastasen eines metachronen hepatisch metastasierten CRC sind 5-JÜR bis zu 43% beschrieben [6–8].

Mit den moderneren und effizienteren Chemotherapien erweiterten sich auch die Therapieindikationen für die Chirurgie der hepatischen Metastasen beim CRC, sodass sogenannte

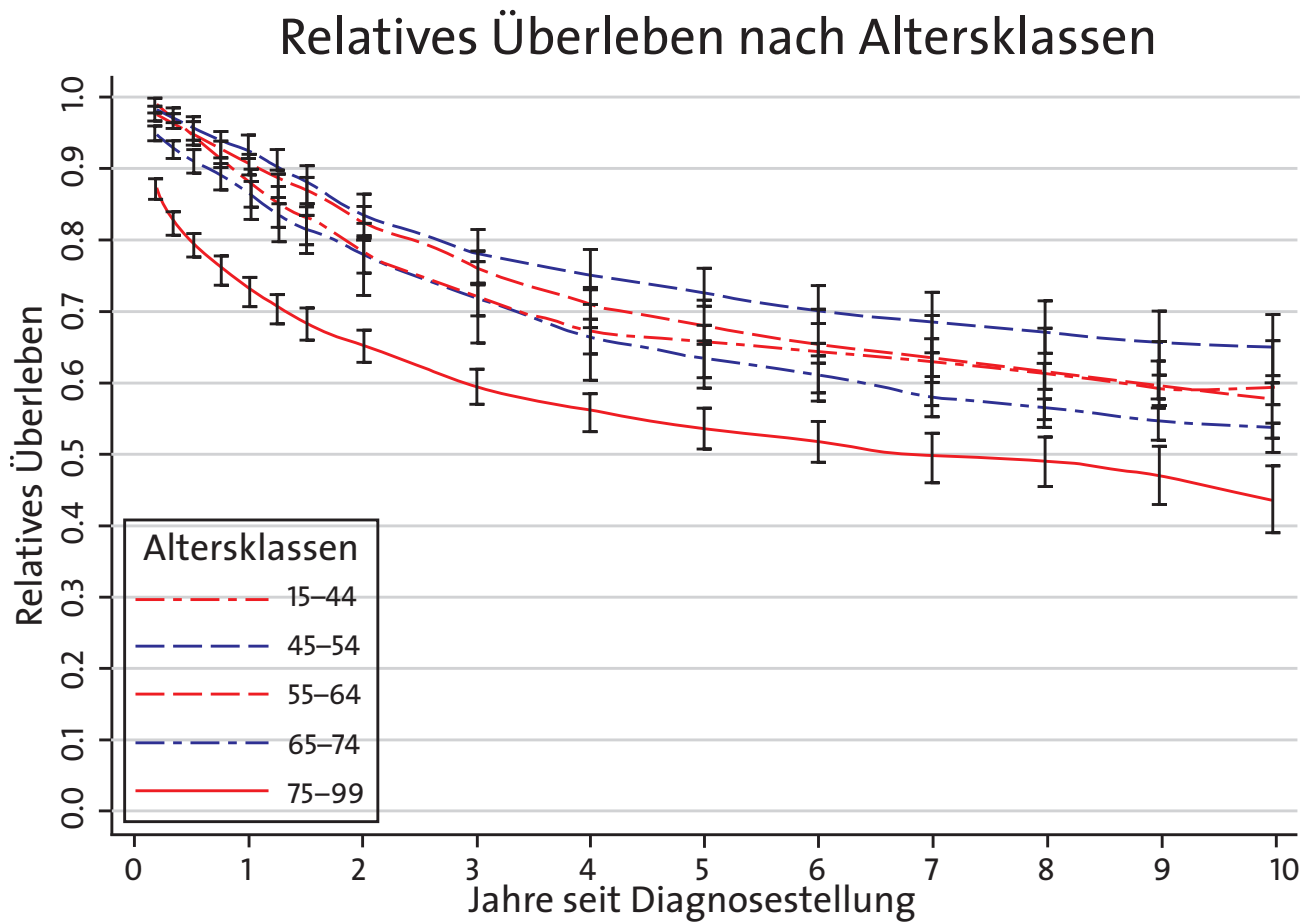


Abb. 3: Alters-spezifische Daten von kumulativem relativem Survival mit 95% CI Intervall beim CRC, Zeitperiode 2005–2009. Gepoolte Daten aus sechs Tumorregistern Basel (BS/BL), Fribourg (FR), Genf (GE), Tessin (TI), Wallis (VS) und Zürich (ZH) (adaptiert nach [24]).

«potenziell resektable» Befunde nach Ansprechen auf eine primäre Chemotherapie reseziert werden können.

Im nachfolgenden CME-Artikel werden die Abklärungsschritte als auch die einzelnen Therapiekriterien beim hepatisch metastasierten CRC erläutert.



Klinik und Komplikationen

Klinik

Die Erstmanifestation eines CRC kann sichtbar werden anlässlich einer

- Screening-Kontrolle,
- Abklärung von Symptomen,
- Notfallvorstellung.

Typische Symptome (Tab. 1) eines lokalen Tumors können neben einer okkulten Blutung oder einer Hämatochezie auch unspezifische abdominelle Schmerzen, eine Eisenmangelanämie und/oder der Wechsel der Stuhlqualitäten sein. Diese Symptome sind zum Teil von der Lokalisation des Primärtumors abhängig.

So treten Eisenmangelanämien durch chronische Tumorblutungen gehäuft bei rechtsseitigen Kolonkarzinomen auf. Hingegen weisen rektosigmoidale Tumoren mehr Stuhlnunregelmässigkeiten oder Hämatochezie auf. Abdominalschmerzen sind ein sehr unspezifisches Symptom und können bei jeder Lokalisation des CRC als auch differenzialdiagnostisch bei anderen Ursachen wie z.B. einer Divertikulitis auftreten.

Entsprechend der venösen Abflüsse des Darmtraktes mit Mündung in die Portalvene ist die hämatogene Metastasierung zuerst in die Leber. Weitere Metastasierungswege stellen hiernach die Lunge (häufiger bei Rektumkarzinom als bei Kolonkarzinom), Knochen und andere Organe inklusive des Gehirns dar. Lymphogen metastasiert das CRC in die lokoregionären Lymphbahnen und Knoten.

Häufig treten Symptome erst im metastasierten Stadium des Kolonkarzinoms auf, sodass hier die Anzahl der Symptome invers zur Prognose stehen. Das Rektumkarzinom manifestiert sich in der Regel lokal und Symptome treten hierbei schon im frühen Stadium auf.

Fast 20% der Patienten weisen Metastasen auf bei Erstdiagnose eines CRC [3]. Unter anderem werden Lebermetastasen im Rahmen einer Abklärung rechtsseitiger Oberbauchschmerzen diagnostiziert und erst in den weiteren Abklärungsschritten der Primärtumor eines CRC gefunden.

Komplikationen

Eine Komplikation des stenosierenden CRC ist der Ileus oder auch eine Darmperforation. Perikolische Abszesse können bei lokalen Perforationen ebenfalls als Komplikation auftreten. Bei einem Nachweis eines Streptokokkus bovis in der Blutkultur im Rahmen einer möglichen Abklärung eines unklaren Fiebers (FUO) sollte an ein Vorliegen eines CRC gedacht werden, da diese Bakteriämie in 15–20% der Fälle mit einem CRC vergesellschaftet ist [9].

Tab. 1: Häufigkeit von Symptomen bei Präsentation eines kolorektalen Karzinoms (adaptiert nach [10]).

Variabel	Nr.	(%)	Mediane Dauer, Wochen (25–75%)*
Positiver Hämoccult-Test	149	(77)	2 (1–7)
Rektale Blutung	113	(58)	8 (3–19)
Anämie [†]	110	(57)	2 (1–5)
Abdominalschmerzen	100	(52)	8 (3–20)
Gewichtsverlust	76	(39)	27 (9–42)
Anorexie	53	(27)	9 (4–24)
Verstopfung	53	(27)	10 (3–20)
Veränderter Stuhl	48	(25)	9 (4–19)
Fatigue	49	(25)	14 (5–27)
Diarrhö	43	(22)	5 (3–15)
Nausea oder Erbrechen	42	(22)	2 (1–5)
Tenesmen	16	(8)	5 (4–21)
Schleimiger Stuhl	12	(6)	12 (6–28)
Rektale Schmerzen	10	(5)	14 (10–22)
Verschluss	7	(4)	1 (1–4)

* Interquartilrange.

[†] Anämie: Hämoglobin <13,4 g/dl (Mann) und <12,3 g/dl (Frau).



Abklärungsstrategie für die Metastasektomie

Dieser Abschnitt beschreibt die Abklärungsstrategie potenziell resektabler Lebermetastasen eines CRC.

Patientenselektion

Die Indikationskriterien für eine Metastasenresektion für Patienten mit CRC haben sich in den letzten Jahren erweitert. Die Kriterien sind nicht einheitlich und differieren von Zentrum zu Zentrum wie auch zwischen verschiedenen Ländern. «Risk Score»-Systeme wurden entwickelt, die sich aber nicht allgemein etablierten. Die Resektabilität von Lebermetastasen ist gegeben, wenn die Entfernung im Gesunden erfolgen kann und sofern ausreichend Leberparenchym erhalten bleibt. Zusätzlich muss der Primärtumor resektabel sein und es dürfen keine ausgeprägten extrahepatischen Metastasen vorliegen. Ähnliche Kriterien gelten für Lungenmetastasen eines mCRC, die meist in einem weiteren operativen Schritt entfernt werden. Die Resektabilität von Lebermetastasen wird beurteilt aufgrund deren Bezug zu den Lebervenen, den Leberarterien, zu den zentralen Portalvenen und Gallengängen. Lymphknotenmetastasen im Leberhilus können mitentfernt werden, hingegen gelten zöliakale oder paraaortale Lymphknotenmetastasen als Kontraindikation für eine Metastasektomie. Präoperativ wird die Grösse des verbleibenden Leberparenchyms (*future liver remnant*) auf der Basis einer Leber-MRI-Untersuchung volumetrisch geschätzt.

Früher galten viel restriktivere Ausschlusskriterien für eine Metastasen-Chirurgie: Mehr als drei Lebermetastasen, Tumorverteilung im rechten und im linken Leberlappen, Sicherheitsabstand <1 cm mit gesundem Lebergewebe, Beteiligung portaler Lymphknoten oder jegliche extrahepatischen Metastasen galten als Kontraindikationen.

Heute ist eine Metastasektomie auch bei Patienten mit Tumorverteilung in beiden Leberlappen möglich [11,12]. Hierbei wird zum Teil eine Zweistufen-Strategie in der Leberchirurgie gewählt. Weiterhin konnten diverse Studien belegen, dass bei einem Abstand von 1 mm gegenüber 10 mm kein Unterschied in der Fünfjahresüberlebensrate bestand. Eine Resektion, die nicht im Gesunden durchgeführt wurde, erhöht aber die Mortalität [13,14]. Schwierige Fälle sind Patienten mit «limitiertem» extrahepatischem Befall (solitäre oder wenige Lungenmetastasen) und gleichzeitigem Vorliegen von potenziell resektablen Lebermetastasen. In solchen Fällen wird meist zweizeitig operiert.

Bildgebung

Eine KM-MRI (*contrast enhanced magnetic resonance imaging*) der Leber ist die sensitivste Methode, um Lebermetastasen in Zahl und Grösse zu identifizieren und der Computertomographie überlegen. Diese Methode gilt als präoperativer Standard. Auch die PET-CT hat einen Stellenwert in der präoperativen Abklärung (Positronen-Elektronen Tomographie mit einer Computertomographie kombiniert), sie ist die sensitivste Methode zum Ausschluss von extrahepatischen Metastasen. Dies wird auch in den aktuellen Richtlinien der NCCN empfohlen bei Patienten mit potenziell kurativer Metastasenchirurgie beim mCRC. Bei unklarer Befundlage oder Verdacht auf eine okkulte peritoneale Metastasierung sollte eine präoperative Laparoskopie durchgeführt werden.

Ileokoloskopie

Vor der Evaluation einer Metastasektomie ist zur Komplettierung des Stagings eine komplette Ileokoloskopie empfohlen. Bei stenosierendem CRC ist eine komplette Untersuchung nicht immer durchführbar, sodass eine Wiederholung der Ileokoloskopie nach der Hemikolektomie nachgeholt werden sollte. Auch bei metachronen Lebermetastasen sollte eine Ileokoloskopie durchgeführt werden, um einen möglichen weiteren Primarius zu erkennen.

Biopsische Sicherung der Metastase

Wenn kein Primarius bekannt ist, sollte die Biopsie eines Leberherdes zur Sicherung der Diagnose mittels Feinnadelpunktion (FNP) erfolgen. Das hiermit verbundene Risiko einer Tumorverschleppung durch die Biopsie ist sehr gering. Während einer Laparotomie oder Laparoskopie zur Kolektomie sollte zur Diagnosesicherung eines Leberherdes ebenfalls mittels FNP eine Entfernung des Herdes mittels Skalpell bevorzugt werden, um das Risiko einer peritonealen Metastasierung zu minimieren.

Bei gleichzeitigem Vorliegen von Lungen- und Lebermetastasen ist im Hinblick auf die einfachere Gewinnung von Material die Leberpunktion zu bevorzugen. Alternativ kommt eine Materialgewinnung durch eine Lungenbiopsie mittels Bronchoskopie oder einer Wedge-Resektion der Metastase in Betracht. Letzteres stellt gleichzeitig einen therapeutischen Schritt dar.



Therapie/Prognose/Prävention

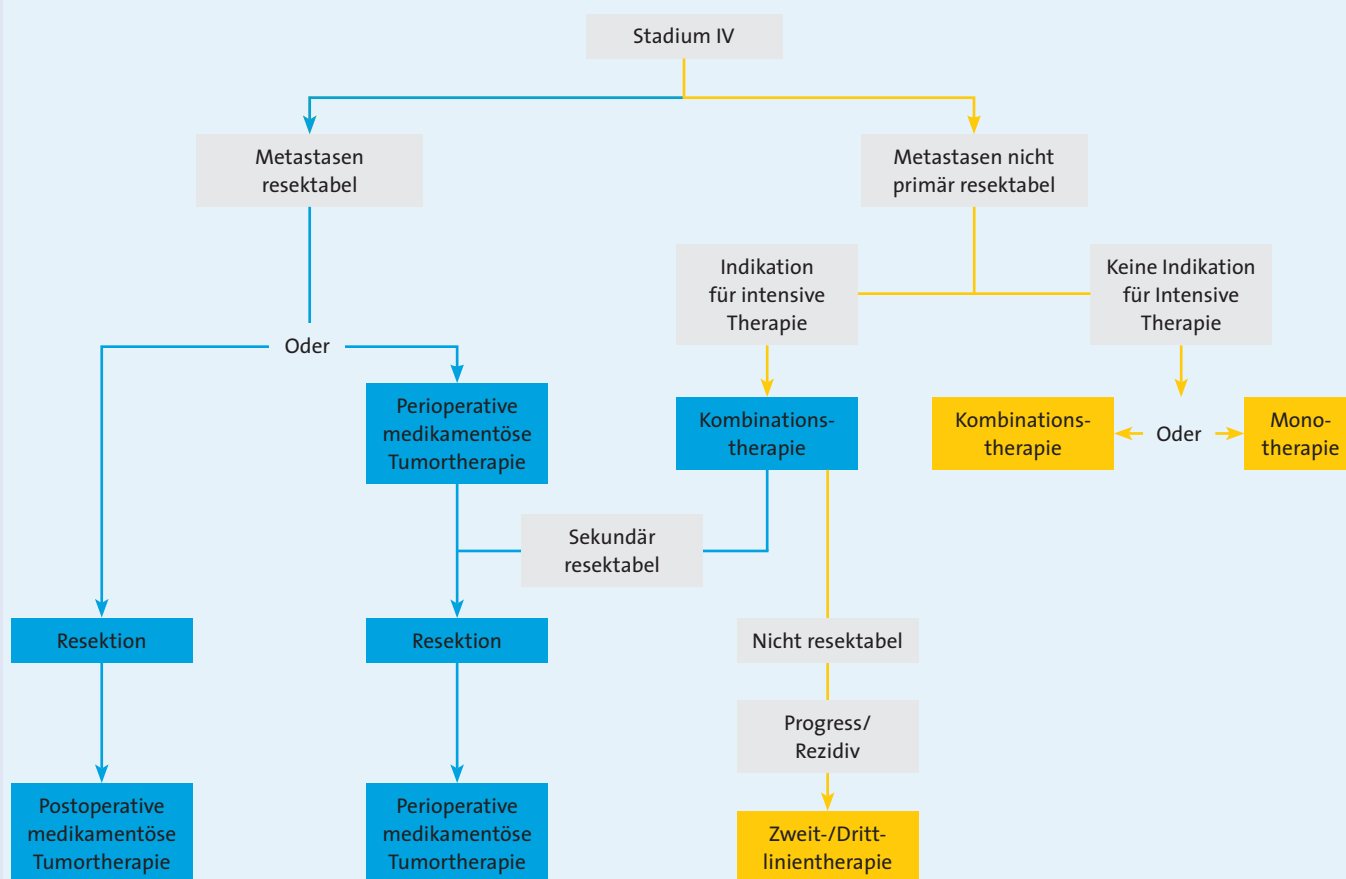


Abb. 4: Therapie-Algorithmus im Stadium IV beim CRC (adaptiert nach DGHO Leitlinie [23]).

Einen Gesamtüberblick über die therapeutischen Optionen des CRC im Stadium IV stellt Abbildung 4 dar. Im nachfolgenden Textabschnitt werden die einzelnen Punkte erläutert.

Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion nach den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bietet die grösstmögliche Chance, den Patienten mit isolierten Lebermetastasen in ein tumorfreies Intervall zu bringen. Hierbei variiert die Fünfjahresüberlebensrate in den einzelnen Studien zwischen 24–58% mit einem Durchschnitt von 40%. Die perioperative Mortalität liegt heutzutage unter 5%. Langzeitstudien haben gezeigt, dass die chirurgische Entfernung von Lebermetastasen alleine zur Heilung führen kann [15].

Die Variabilität der publizierten Überlebensraten ist bedingt durch Faktoren wie das Alter des Patienten, Komorbiditäten und Anzahl der Lebermetastasen. Im Fall einer Präsentation eines CRC mit synchronen Lebermetastasen wird zunehmend eine *liver-first*-Strategie verfolgt, sofern die Lebermetastasierung das lebensbedrohlichere Problem der Tumorerkrankung darstellt. Hierbei erfolgt die primäre Chemotherapie gefolgt von der Resektion der Lebermetastasen und zu einem späteren Zeitpunkt die Resektion des Primärtumors. Beim Auftreten von metachronen (zu einem späteren Zeitpunkt) primär resektablen Lebermetastasen wird die primäre Chirurgie favorisiert, in der Regel gefolgt von einer postoperativen Chemotherapie. Kommt es nach erfolgter kurativer Leberresektion erneut zu einem resektablen hepatischen Rezidiv, so ist eine Zweitresektion immer anzustreben, da die Überlebensraten

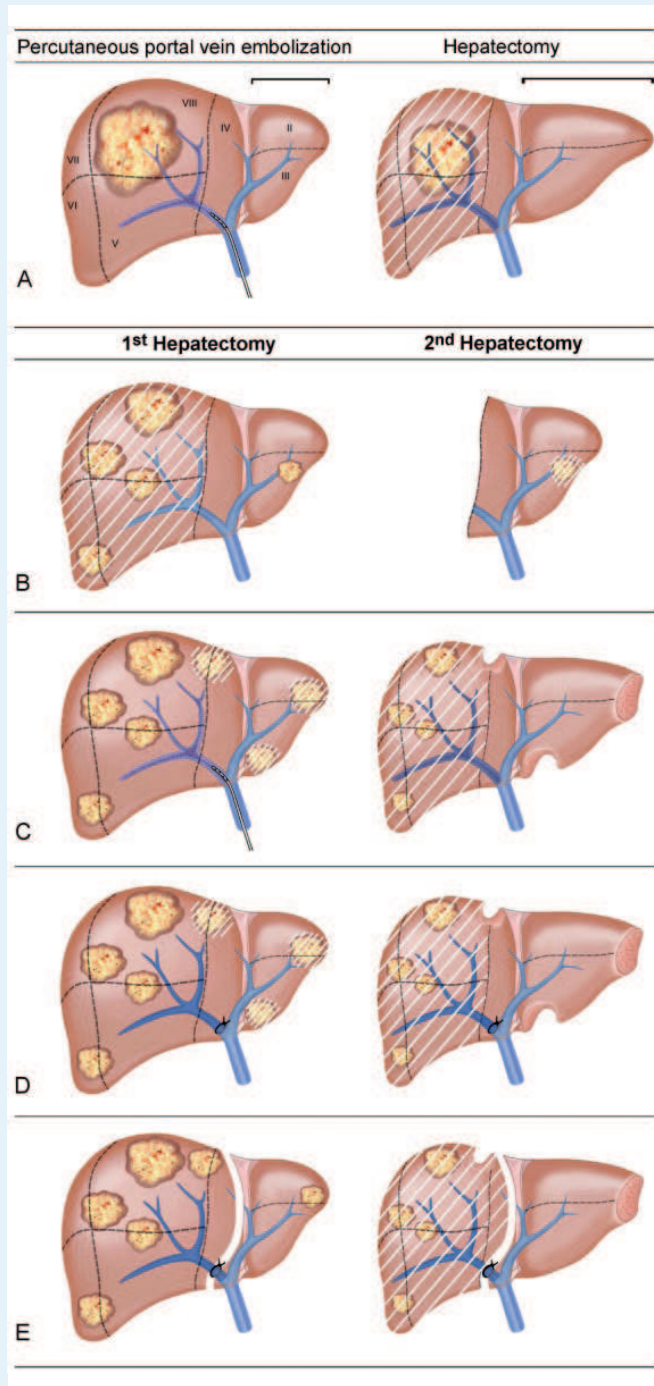


Abb. 5: Strategien für eine sichere Entfernung von grossen oder multiplen Lebertumoren (freundlicherweise bereitgestellt von Prof. Dr. med. H. Petrowsky). **A)** Portale Venen-Embolisation zur Vergrösserung der zukünftigen. **B)** «two-staged»-Hepatektomie [25]. **C)** Portale Venen-Embolisation [26] gefolgt von «two-staged»-Hepatektomie. **D)** Portale Venen-Ligation und «two-staged»-Hepatektomie [19]. **E)** ALPPS [20]. Tumore sind in Gelb dargestellt. Die markierten Flächen stellen die entfernten Anteile der Leber dar.

nach Zweitresektionen vergleichbar sind mit denen der Erstresektion [16].

Primäre Chemotherapie

Sofern ein potenziell resektabler Metastasenbefund in der Leber als zu ausgedehnt für eine primäre Resektion erachtet wird, sollte eine primäre Chemotherapie gefolgt von einer Neubeurteilung hinsichtlich des Tumoransprechens erfolgen. In dieser Situation will man die wirksamste Chemotherapie wählen, die eine Kombination eines Antikörpers mit einer Polychemotherapie darstellt.

Die NCCN-Richtlinien schlagen eine Kombinationschemotherapie entweder mit FOLFOX oder FOLFIRI oder XelOx vor. Im Allgemeinen werden drei bis vier Chemotherapie-Zyklen vor einer erneuten bildgebenden Beurteilung durchgeführt. Eine längere Behandlungsdauer wird wenn möglich vermieden, da diese mit einer erhöhten Lebertoxizität verbunden ist.

Die Chemotherapie mit Irinotecan erhöht das Risiko einer CASH (Chemotherapie-assoziierte Lebersteatosis, «yellow liver»). Dieses Risiko ist bei adipösen Patienten deutlich erhöht und führt zu einer signifikanten Erhöhung des perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos. Eine Chemotherapie mit Oxaliplatin erhöht das Risiko eines vaskulären Schadens (sinusoidale Obstruktion, «blue liver»), der zu einer nicht-zirrhotischen Portalvenenhypertonie führen kann. Für eine zusätzliche zielgerichtete Antikörpertherapie beim mCRC wird auf molekulargenetische Analysen des RAS-Gens abgestellt. Dieses Onkogen existiert in drei zellulären Varianten (H-RAS, K-RAS, N-RAS), wobei nach bisheriger Erkenntnis K-RAS und N-RAS die grösste klinische Bedeutung haben. Bei Vorliegen einer RAS-Mutation sprechen Patienten signifikant schlechter auf die zielgerichtete Therapie gegen den EGFR (*epidermal growth factor receptor*) mit Cetuximab oder Panitumumab an (rekombinanter, chimärer, monoklonaler IgG₁-Antikörper mit spezifischer Wirkung gegen EGFR). Der Einsatz dieser Antikörper bei Vorliegen einer RAS-Mutation ist gar mit einem nachteiligen Effekt für den Patienten verbunden.

Deshalb werden die Anti-EGFR-Antikörper bei Vorliegen einer RAS-Mutation nicht eingesetzt. Bei einem RAS-Wildtyp-Status dagegen qualifiziert der Patient für eine Therapie aus dieser Substanzklasse in Kombination mit Chemotherapie (z.B. FOLFIRI oder FOLFOX). Die Phase-II-CELIM-Studie hat eine hohe Resektabilitätsrate nach dieser Kombinationstherapie belegt [17].

Eine weitere Therapieoption beim mCRC ist eine Therapie mittels VEGF-Antikörpern (vascular endothelial growth factor) wie Bevacizumab oder das Kunstmolekül Aflibercept. Diese Substanzen verhindern die Bindung des Liganden

(VEGF) an den Rezeptor (VEGF-R). Damit wird die Tumorangio-genese blockiert. Vor einer geplanten Tumoresektion sind diese antiangiogenetischen Medikamente für mindestens sechs Wochen zu pausieren, um Komplikationen im Rahmen des Nebenwirkungsprofils zu minimieren (erhöhte Gefäss-perforationen, Blutungsrisiko und thrombophile Neigung inklusive erhöhtem Schlaganfallrisiko).

Nach einer vollständigen hepatischen Metastasenentfernung ist eine engmaschige Nachsorge gemäss den ESMO-Guidelines (European society of medical oncology) empfohlen. Basierend auf der randomisierten Studie der EORTC mit perioperativer Chemotherapie vs. alleinige Chirurgie wird heute in der Regel für total sechs Monate eine zusätzliche Chemotherapie vor und/oder nach der Metastasenresektion durchgeführt. [18]

Konversionstherapie und «2-step-approach» für potenziell resektable Befunde

Für das Therapieansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie werden Standardkriterien gemäss den RECIST-Kriterien verwendet. Hierbei werden zwischen 12 und 33% der Patienten mit initial «nicht-resektablem» Befund einer Leberchirurgie zugeführt. Die Definition eines «nicht-resektablen» Befundes ist nicht standardisiert und ist zum Teil abhängig von der Anzahl, Grösse und Lage der Tumore sowie vom Performance-Status des Patienten. Prinzipiell sollten diese Situationen in einem interdisziplinären Konsensus diskutiert werden. Eine spezielle Herausforderung stellt ein Metastasenbefall bei der Leberlappen dar. In der Vergangenheit wurden derartige Situationen als nicht-resektabel bewertet und die Patienten wurden dann einem palliativen Therapiekonzept zugeführt. Durch die Entwicklung neuer effektiver Chemotherapeutika sowie durch Fortschritte in der Leberchirurgie kann heute bei derartigem Tumorbefall ein kuratives multimodales Therapiekonzept angeboten werden. In der Mehrzahl der Fälle mit bilobarem Metastasenbefall ist die komplette Tumorfreiheit der Leber nicht durch eine Operation zu erreichen. Bei diesen Fällen kommt die Zweischritt-Leberresektion (*2-stage hepatectomy*) zum Einsatz, bei der in der ersten Operation die komplette Tumorektomie der zu verbleibenden Lebersegmente mit gleichzeitiger Pfortaderligatur der kontralateralen Seite erfolgt, um eine Hypertrophie der zu verbleibenden tumorfreien Leberseite zu erreichen (Abb. 5) [19]. Nach erfolgter Hypertrophie und bestehender Tumorfreiheit der «gereinigten» Leberhälfte kann die zweite Operation mit dem Ziel, die Tumor-tragende Leberhälfte kurativ zu resektieren, erfolgen.

Die Weiterentwicklung der Zweischritt-Leberresektion mit gleichzeitiger Parenchymtransektion hat gezeigt, dass eine schnelle Hypertrophie induziert werden kann, sodass die Zweitoperation bereits nach ein bis zwei Wochen möglich

ist [20]. Dieses Verfahren ist bekannt unter dem englischen Namen «associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy», abgekürzt als ALPPS. Eine kürzlich publizierte Studie des Internationalen ALPPS-Registry hat gezeigt, dass Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die ein Alter von <60 Jahre haben, besonders von dem Verfahren profitieren [21]. Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine kurative Resektabilität auch bei ausgedehntem Leberbefall erreicht werden kann, häufig bedingt das aber ein operatives Mehrschritt-Verfahren.

Nachsorge nach Metastasektomie und Prognose

Zielsetzung der Nachsorge ist die frühzeitige Erkennung potenzieller Lokalrezidive oder Früherkennung von Metastasen mit erneut potenziellen chirurgischen Interventionsmöglichkeiten.

Ein Grossteil der Patienten mit resezierten Lebermetastasen eines mCRC entwickelt im Verlauf ein erneutes Rezidiv in der Leber oder in den Lungen. Ungefähr ein Drittel der operierten Patienten stirbt trotz der Chirurgie am CRC. Patienten ohne einen Hinweis auf ein Rezidiv nach zehn Jahren können als geheilt gelten.

Die Nachsorgestrategie bei Patienten mit Stadium IV und nach chirurgischer Intervention kann beinhalten:

- Messung des CEA alle drei bis sechs Monate für zwei Jahre, danach alle sechs Monate für weitere drei Jahre (sofern initial positiv)
- CT-Thorax/Abdomen und Becken alle drei bis sechs Monate innerhalb der ersten zwei Jahre, danach in sechs- bis zwölfmonatlichen Abständen für eine Gesamtdauer von fünf Jahren
- Ileokoloskopie innerhalb des ersten Jahres. Bei fehlendem Malignitätsnachweis erneut in drei Jahren und danach in fünfjährigen Abständen. Bei Nachweis von fortgeschrittenen Adenomen ist eine erneute Kontrolle in einem Jahr indiziert.

Durch die oben erwähnten Therapiemodalitäten konnte in den letzten Jahren die Prognose eines mCRC mit Lebermetastasen (UICC-Stadium IV) deutlich verbessert werden. Die Leber ist hierbei mit ungefähr 40% der Patienten das Organ mit gehäufte Rezidivrate. Durch wiederholte Leberchirurgie konnte die Fünfjahresüberlebensrate bis zu 43% gesteigert werden. Sogar Patienten mit >8 Metastasen weisen nach der Resektion eine Fünfjahresüberlebensrate von 24% auf [6–8].

Die Morbidität und das perioperative Risiko sind mit <5% akzeptabel. Auch die Kombination von extrahepatischer und hepatischer Resektion hat bei gut selektionierten Patienten deutlich gebesserte Resultate in den Langzeitverläufen gezeigt [22].

Fallbericht zu «Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms am Beispiel von metachronen Lebermetastasen»



Anamnese des Patienten

Der 58-jährige Patient erhielt vor zehn Jahren bei einem stenosierenden Prozess im *Colon transversum* eine offene Resektion. Hierbei wurde die Diagnose eines Adenokarzinoms des Kolons gestellt mit initialem Befund eines UICC-Stadium IIA (TNM-Stadium pT3, pN0, cM0, G2)

Die anschliessende onkologische Betreuung sah betreffend des lokalem Stadiums keine adjuvante Chemotherapie vor und onkologische Verlaufskontrollen wurden vereinbart. Aktuell wurde wegen anhaltender Hustensymptomatik ein singulärer grosser Leberrundherd im CT Thorax mit Oberbauch entdeckt.

Weg zur Diagnose/Kommentar

Zehn Jahre nach der Operation eines Kolonkarzinoms wurde eine metachrone grosse Lebermetastase im rechten Leberlappen Segment VIII diagnostiziert (Abb. 6).

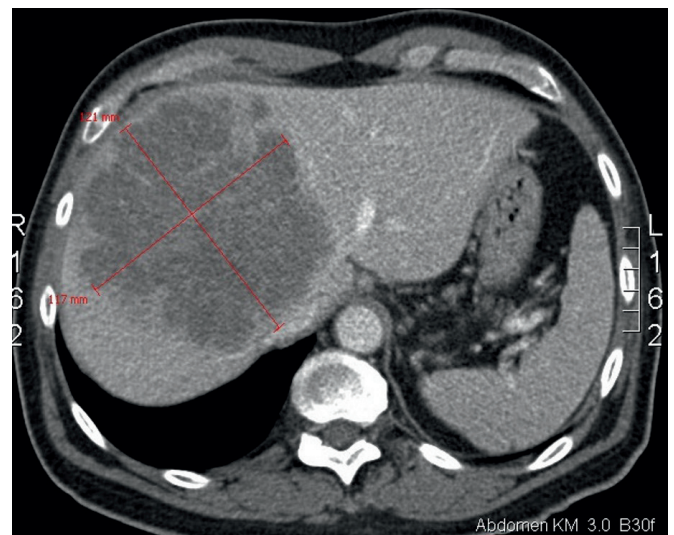


Abb. 6: Metachrone Lebermetastase zehn Jahre nach primärer offener Resektion eines CRC im *Colon-transversum*-Bereich.



Befunde des/der Patienten/in

Status

58-jähriger Patient im guten Allgemein- und schlanken Ernährungszustand (BMI 24 kg/m²). Kardiopulmonal kompensiert und unauffällig. Abdomen weich, keine Resistenzen, keine Organomegalien, Hepato-jugulärer-Reflux negativ. Pulse allseits tastbar. Übriger internistischer Status unauffällig.

Weg zur Diagnose/Kommentar

Aktuelle Diagnostik

Biopsie des Leberrundherdes

Routinelabor

ALT	31 U/l		(10–50 U/l)
GGT	305 U/l	↑	(40–129 U/l)
AP	301 U/l	↑	(40–129 U/l)
CEA	31,8 µg/l	↑	(<5 µg/l)
Hämoglobin	12,3 g/dl	(↓)	(13,4–17,0 g/dl)
Thrombozyten	265×10 ³ /µl		(143–400×10 ³ /µl)
Leukozyten	7,40×10 ³ /µl		(3,0–9,6×10 ³ /µl)

Die histologischen Ergebnisse der Leberbiopsie zeigen einen Befund eines nekrotisierenden intestinalen Adenokarzinoms, vereinbar mit einer Metastase des primären kolorektalen Karzinoms.

Eine nachträgliche Aufarbeitung des Tumormaterials des Primärtumors weist einen «KRAS-Wildtyp-Status» auf.

Im Labor war zudem ein erhöhter Tumormarker (CEA) messbar.



Therapie und Verlauf des Patienten

- Perkutane transhepatische Pfortaderembolisation rechts
- Implantation eines Port-A-Cath-Systems und sechs Zyklen Chemotherapie mit FOLFIRI plus Cetuximab mit sehr gutem Ansprechen (Abb. 7)
- Anschliessend Hemihepatektomie rechts
- Postoperativ sechs Zyklen Chemotherapie mit FOLFIRI plus Cetuximab
- Anschliessend onkologische Kontrollen

Weiterer postoperativer Verlauf bis heute

- 22 Monate nach der Metastasektomie der Leber erneutes Tumorrezidiv am Leberresektionsrand
- Komplexe Tumorresektion der Leber inkl. Gefässrekonstruktion
- Fünf Monate später neue Lebermetastasen im Segment I, II, III. Therapie mit SIRT (zweimal)
- Fünf Monate danach erneute Lebermetastasen und neu Lungenmetastasen
- Chemotherapie mit Bevacizumab und FOLFOX: gemischtes Ansprechen
- Entwicklung einer Polyneuropathie, daher Stopp des Oxaliplatin und Fortsetzung der Therapie mit 5-FU und Calciumfolinat mit *stable disease* (insgesamt acht Zyklen)
- Nach zehn Monaten unter palliativer Chemotherapie *progressive disease* pulmonal, hepatisch, peritoneal, lymphatisch
- Umstellung auf Panitumumab-Monotherapie
- Aktuell: weiterhin *stable disease* und ECOG-Performance Status 1

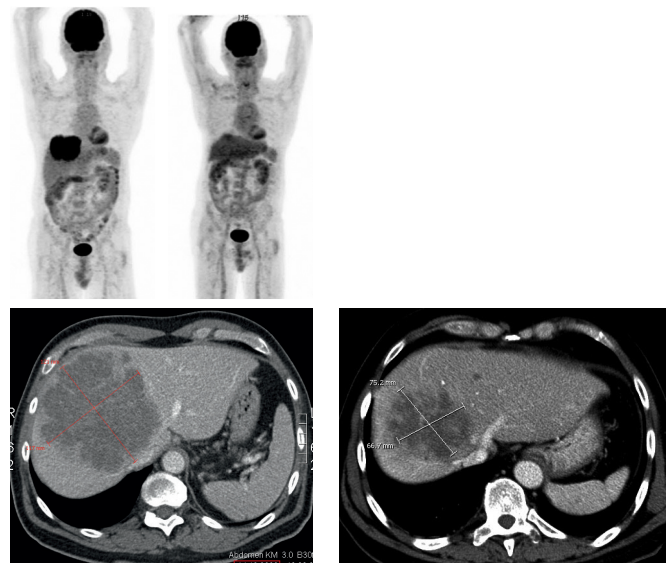


Abb. 7: initialer Metastasenbefund (links) und Ansprechen nach sechs Zyklen Chemotherapie (rechts).

Fragen zu «Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms am Beispiel von metachronen Lebermetastasen»

Frage 1

In welchem Alter ist die Kostenübernahme für ein Screening auf Dickdarmkrebs gesetzlich geregelt?

(Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Ab 40. Lebensjahr
- b) Zwischen 50.–69. Lebensjahr
- c) Ab dem 70. Lebensjahr
- d) Zwischen dem 30.–50. Lebensjahr
- e) Keine der Antworten ist richtig.

Frage 2

Wann darf keine Resektion von kolorektalen Lebermetastasen durchgeführt werden?

(Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Wenn der zu erwartende Resektionsrand nicht mindestens 1 cm beträgt.
- b) Wenn eine Metastase grösser ist als 7 cm.
- c) Wenn Metastasen in beiden Leberlappen vorliegen.
- d) Wenn das postoperativ übrig bleibende Leberparenchym unter 20% des Lebervolumens beträgt.
- e) Wenn mehr als fünf Lebermetastasen vorliegen.

Frage 3

Welche bildgebende Methode hat die höchste Sensitivität zur Erkennung und Beurteilung von Lebermetastasen?

(Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Leber-MRI mit Kontrastmittel
- b) PET-Scan
- c) CT Abdomen
- d) Sonographie Abdomen
- e) Konventionelles Röntgenbild des Abdomens

Frage 4

Welches Medikament kann eine CASH (Chemotherapie-assoziierte Lebersteatose) verursachen?

(Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Irinotecan
- b) 5-Fluorouracil
- c) Cetuximab
- d) Oxaliplatin
- e) Bevacizumab

Frage 5

Welche Therapiestrategie wird nach einer R0-Resektion von metachronen Lebermetastasen empfohlen?

(Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Fettarme Diät
- b) Beobachtung
- c) Chemotherapie
- d) Misteltherapie
- e) Bevacizumab

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Bernhard Pestalozzi
Klinik für Onkologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich

bernhard.pestalozzi@usz.ch

Autoren

Klinik für Onkologie, Universitätsspital Zürich¹; Swiss HBP Center Zurich²

¹Dr. med. Alexander Siebenhüner, ¹Dr. med. Thomas Winder PhD, ²Prof. Dr. med. Henrik Petrowsky,
²Prof. Dr. med. Pierre-Alain Clavien, ¹Prof. Dr. med. Bernhard Pestalozzi

Bibliographie

1. GLOBOCAN, Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2008. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (letztes Zugriffsdatum 1.1.2014)
2. NICER, National Institute for Cancer Epidemiology and Registration, Nationales Krebsprogramm für die Schweiz 2011–2014, <http://www.nicer.org> (letztes Zugriffsdatum 1.1.2014)
3. Siegel R, Desantis C, Jemal A: Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:104–117.
4. Schweizerische Eidgenossenschaft, Die Bundesbehörden: <http://www.admin.ch> (letztes Zugriffsdatum 1.1.2014)
5. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al.: Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:3677–3683.
6. Lise M, Da Pian PP, Nitti D, Pilati PL: Colorectal metastases to the liver: present results and future strategies. *J Surg Oncol Suppl* 1991; 2: 69–73.
7. Bismuth H, Adam R, Navarro F, Castaign D, Engerran L, Abascal A: Re-resection for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5:353–364.
8. Malik HZ, Hamady ZZ, Adair R, et al.: Prognostic influence of multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 468–473.
9. Lam S, Greenberg R, Bank S: An unusual presentation of colon cancer: purulent pericarditis and cardiac tamponade due to *Bacteroides fragilis*. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1518–1520.
10. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT: How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3039–3045.
11. Bolton JS, Fuhrman GM: Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000; 231: 743–751.
12. Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, et al.: Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1151–1160.
13. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al.: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241: 715–722, discussion 722–724.
14. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, et al.: Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg* 2013; 257: 1079–1088.
15. Fortner JG, Fong Y: Twenty-five-year follow-up for liver resection: the personal series of Dr. Joseph G. Fortner. *Ann Surg* 2009; 250: 908–913.
16. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, et al.: Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg* 2002; 235: 863–871.
17. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO: Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38–47.
18. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al.: Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–1016.
19. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R: Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356: 1545–1559.
20. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H: Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255: 405–414.
21. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, et al.: Early survival and safety of ALPPS: first report of the international ALPPS registry. *Ann Surg Oncol* 2014; (in press).
22. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al.: Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2138–2146.
23. DGHO Leitlinien, <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom>, Stand September 2012.
24. Bordoni A, Lorez M, Bouchardy C, Konzelmann I, Clough-Gorr K, NICER Working Groups: Trend in Colorectal Cancer Survival in Switzerland. *Schweizer Krebsbulletin* 2012; 1: 51–54.
25. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H: Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232: 777–785.
26. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, et al.: One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2003; 185: 221–229.

Lösen Sie die CME-Fragen unter www.praxis.ch

Die Schweizer Fortbildungszeitschrift für Ärzte

PRAXIS

PRAXIS ist gelistet in Medline, EMBASE und Scopus.

ISSN: L-ISSN 1661-8157, ISSN (print) 1661-8157, ISSN (online) 1661-8157

Herausgeber: E. Battegay, Zürich
J. Steurer, Zürich
B. Waeber, Lausanne

Information für alle Teilnehmer/innen der CME online-Fortbildung

Ab sofort finden Sie die CME online-Fortbildung auf unserem neuen, komfortablen Wissensportal. Das Portal finden Sie unter www.verlag-hanshuber.com/cme oder wenn Sie in der Menüleiste hier links auf "CME online" klicken. Registrieren

1. Auf Homepage www.praxis.ch das «CME»-Tool anklicken.

HUBER

STARTSEITE
ÜBER CME
ZEITSCHRIFTEN

Continuing Medical Education CME

Der Verlag Hans Huber bietet in diversen Zeitschriften Fortbildungsmodule in Form von Lernartikeln für die kontinuierliche medizinische Fortbildung an (Continuing Medical Education, kurz CME). Für erfolgreich absolvierte CME erhalten Sie wertvolle Kreditpunkte für Ihre Fortbildung. Alle in den Zeitschriften publizierten Fortbildungsmodule sind von den zuständigen Gesellschaften anerkannt und werden Ihnen auf diesem Portal auch als Online-Fortbildung angeboten.

Um Zugang zu der Online-Fortbildung zu erhalten, müssen Sie sich auf diesem Portal anmelden und anschließend den Zugang zu den Modulen aus Ihrer Zeitschrift einmalig freischalten lassen. Dafür benötigen Sie Ihre Abrechnungs-Nummer, die Sie auf unserer Abo-Rechnung finden. Die Freischaltung erfolgt in der Regel inner eines Arbeitstages und wird Ihnen per E-Mail bestätigt.

Für die Anmeldung können Sie ein bestehendes Benutzerkonto bei www.verlag-hanshuber.com (Webshop) verwenden, oder Sie erstellen ganz einfach hier ein neues Portal-Benutzerkonto.

Jetzt anmelden

PRAXIS 1/2014: Neue Aspekte zur Diagnose und Therapie der Gicht
1/2014: CME-ORL 10: Indolenter Knoten Kieferwinkel rechts

2. Auf «Jetzt anmelden» klicken.

Anmelden

Anmelden mit einem Konto bei ...
☐ Durch das Anmelden erkläre ich mich mit den AGB und der Datenschutzerklärung dieses Portals einverstanden.

Anmelden mit Portal-Konto
Email-Adresse

E-Mail bestätigen

Vorname

Name

Land

Passwort

Passwort bestätigen

☐ Durch das Anmelden erkläre ich mich mit den AGB und der Datenschutzerklärung dieses Portals einverstanden.

Anmelden

Anmelden mit einem Konto bei ...
☐ Durch das Anmelden erkläre ich mich mit den AGB und der Datenschutzerklärung dieses Portals einverstanden.

Anmelden mit Portal-Konto
Email-Adresse

E-Mail bestätigen

Vorname

Name

Land

Passwort

Passwort bestätigen

☐ Durch das Anmelden erkläre ich mich mit den AGB und der Datenschutzerklärung dieses Portals einverstanden.

Anmelden

(a) (b)

3. Wer sein Konto auf der neuen Homepage noch nicht neu angelegt hat, klickt auf «Neues Konto anlegen» (a). Bereits registrierte Nutzer geben E-Mail-Adresse und Passwort ein (b) und fahren weiter bei (5).

PRAXIS 1/2014: Neue Aspekte zur Diagnose und Therapie der Gicht
1/2014: CME-ORL 10: Indolenter Knoten Kieferwinkel rechts

Abrechnungsnummer

CME freischalten

Abrechnungsnummer

CME freischalten

PRAXIS 1/2014: Neue Aspekte zur Diagnose und Therapie der Gicht
1/2014: CME-ORL 10: Indolenter Knoten Kieferwinkel rechts

Freischaltung angefordert
Freischaltung angefordert

4. Damit die Registrierung abgeschlossen werden kann, ist die **einmalige Eingabe Ihrer Abnummer** notwendig. Klicken Sie anschliessend auf «CME freischalten». Ihr Antrag wird innerhalb eines Arbeitstages überprüft und Ihr Zugang freigeschaltet. Sie erhalten ein Benachrichtigungs-Mail.

PRAXIS 16/2013: Urolithiasis - 2. Teil: Prophylaxe der Urolithiasis und metabolische Abklärung
(noch 0 Tag online)

Jetzt lösen

16/2013: CME-EKG 50
(erfolgreich gelöst)

Zertifikat erstellen

5. CME-Thema anklicken und Fortbildung bearbeiten.

Meine Teilnahmen

Alle Zeitschriften

Zeitschrift	Ausgabe	Thema	durchgeführt am	Zertifikat	Lern-HTML
PRAXIS	16/2013	CME-EKG 50	08.10.2013 10:15	Anzeigen	Anzeigen

6. Eine praktische Zusammenstellung über die bereits absolvierten Fortbildungen gewährleistet jederzeit die Übersicht. Die Bestätigungen können immer wieder ausgedruckt werden.

CME-Antworttalon



Um Ihre Bestätigung für das Bearbeiten der CME zu erhalten, schicken Sie uns bitte den ausgefüllten Antworttalon **bis spätestens 27. Januar 2015** mit einem frankierten und an Sie adressierten Rückumschlag an Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Redaktion PRAXIS, Länggass-Strasse 76, Postfach, 3000 Bern 9. **Sie können die Fragen auch online unter www.praxis.ch lösen.**

Ihre Antworten zum Thema

«Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms am Beispiel von metachronen Lebermetastasen»

	1	2	3	4	5	Absender
a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Name
b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Adresse
c	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vorname
d	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Titel/FMH
e	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PLZ, Ort
						Datum
						Unterschrift